

Aus der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik
des Städt. Krankenhauses Holweide
in Köln

Tonsillektomie und Leukämie im Erwachsenenalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt
von Astrid Steinberg-Feiertag
aus Essen

Mainz 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552619_0081

Aus der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik
des Städt. Krankenhauses Holweide
in Köln

Tonsillektomie und Leukämie
im Erwachsenenalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von Astrid Steinberg-Feiertag
aus Essen

Mainz 1979



Fachbereichsdekan: Professor Dr. J. E. Altwein

- | | |
|---------------|--------------------------|
| 1. Gutachter: | Professor Dr. J. Matzker |
| 2. Gutachter: | Professor Dr. J. Helms |

GLIEDERUNG

	<u>Seite</u>
A. Einleitung	1
B. Fragen zur Ätiologie der Leukämie	3
C. Funktion der Tonsillen	11
D. Literaturfälle zum Thema	16
E. Eigene Untersuchungen	20
1. Zusammensetzung des Krankenmaterials	20
2. Zusammensetzung des gesunden Ver- gleichskollektivs	22
3. Untersuchung der Tonsillektomie- häufigkeit	24
4. Untersuchung der Altersverteilung	28
5. Hämatologische Diagnosen	35
6. Statistische Auswertung	48
F. Zusammenfassung	54
Literaturverzeichnis	57

A. Einleitung

Der Waldeyer'sche Rachenring stellt nicht nur die Haupteintrittspforte für alle Arten von Erregern in den menschlichen Körper dar, sondern spielt auch für andere, heute noch nicht als sicher infektiöse Prozesse identifizierbare Erkrankungen eine ganz entscheidende Rolle.

Im Jahre 1960 hat GÜTTICH am Krankengut der Universitäts-HNO-Klinik Göttingen erstmals die Beobachtung gemacht, daß Tonsillektomierte signifikant seltener an Karzinomen im HNO-Bereich erkranken als Nichttonsillektomierte. Diese Feststellung wurde 1963 von MATZKER u. SCHMIDT an der Universitäts-HNO-Klinik Mainz bestätigt. Es besteht also möglicherweise ein Zusammenhang zwischen Fehlen oder Vorhandensein der Gaumenmandeln und Karzinomentstehung im Bereich der oberen Luft- und Speisewege.

Einige Jahre später, 1966 wurde von MATZKER u. HERBRAND, danach von VIANA u. Mitarb. und GUTENSÖHN u. Mitarb. ein möglicher Zusammenhang zwischen Tonsillen und Morbus Hodgkin im positiven wie im negativen Sinne diskutiert.

Nach all diesen Überlegungen tauchte nun die Frage auf, ob auch für das Auftreten einer Leukämie das Vorhandensein oder Fehlen der Tonsillen irgendwie relevant sein könnte. Anlaß dazu gaben ebenso Mitteilungen von FELDMAN u. YARVIS 1944, die den Verdacht äußerten, die infektiöse Mononukleose könnte eine Vorerkrankung einer erst später mani-

fest werdenden lymphatischen Leukämie sein; die neueren Veröffentlichungen von STEVENS u. Mitarb., LEVINE u. Mitarb., sowie SUTTON u. Mitarb. erhärteten diesen Verdacht ganz erheblich. Diese Autoren wiesen das Epstein-Barr-Virus (EBV) und die gegen dieses Virus gerichteten Antikörper bei zahlreichen Fällen von akuter Leukämie nach. LEVINE u. Mitarb. folgerten daraus, das Epstein-Barr-Virus sei in der Lage, einen leukämischen oder neoplastischen Prozeß zu aktivieren.

Ein weiterer Anlaß, die möglichen Zusammenhänge zwischen Tonsillenpathologie und eventuell später auftretenden lebensbedrohlichen Bluterkrankungen zu studieren, bestand in einer seit Jahren erfolgreich geübten Praxis, bei infektiöser Mononukleose sofort nach Diagnosestellung auf dem Höhepunkt der Erkrankung Gaumenmandeln, Rachenmandeln und Seitenstränge zu entfernen und damit eine sonst sehr therapieresistente Erkrankung innerhalb weniger Tage klinisch zur Abheilung zu bringen. (Siehe hierzu HERRMANN 1963 und MÜLLER 1971).

Unter dem Titel "Tonsillektomie und Leukämie im Kindesalter" haben MATZKER u. KLASSEN im Dezember 1975 eine Studie vorgelegt, wonach unter 305 leukämiekranken Kindern 2,62% Tonsillektomierte beobachtet wurden, während eine vergleichbare Gruppe von nichtleukämischen Kindern 13,11 % Tonsillektomierte aufwies, ein Prozentsatz, der durchaus der derzeitigen Norm in diesen Altersgruppen entspricht.

Eine entsprechende Studie über "Tonsillektomie und Leukämie im Erwachsenenalter" soll nun hiermit vorgelegt werden.

B. Fragen zur Ätiologie der Leukämie

Unter Leukämie versteht man eine systematisierte diffuse autonome Proliferation einer Leukozytenrasse mit geringer bis starker Ausschwenkung ins Blut; systematisiert, da sie oft im Knochenmark beginnt und meistens gleichsinnig an allen Orten des Knochenmarks endet; diffus, da sie makroskopisch keine Tumorknoten oder massive Tumordinfiltrate erkennen läßt; autonom, da die Leukämie zwar ein nicht gesteuerter oder reaktiver Prozeß ist, jedoch nicht einfach ein maligner Tumor oder ein Sarkom (LENNERT).

Für die Genese werden zahlreiche Faktoren diskutiert, die durch Erfahrungen beim Menschen und durch Tierexperimente gestützt werden - als da sind: Umweltfaktoren, genetische Faktoren, ionisierende Strahlen und Viren (BEGEMANN).

1. Umweltfaktoren

Neben zahlreichen Untersuchungen über einen möglichen Zusammenhang der Leukämieentstehung mit dem Lebensstandard, der Stadt-Land-Bevölkerung, einer jahreszeitlichen Abhängigkeit des Krankheitsbeginns stehen möglicherweise doch die unmittelbaren Einflüsse im Vordergrund (BEGEMANN). Diskutiert werden folgende Faktoren: allergische Prozesse, chronisch bakterielle Infekte, Virusinfekte, Mykoplasmainfektionen, Traumen, Knochenverletzungen und chemische Substanzen (BEGEMANN).

Unter den chemischen Substanzen kommen insbesondere Arzneimittel in Betracht - Sulfonamide, Chloramphenicol, Cytostatica (Melfhalan, Chlorambucil, Thio-TEPA), Griseofulvin, Arsen und Phenylbutazon. Beziehungen zwischen Leukämie und Phenylbutazon sind 1964 von WOODLIFF u. DOUGLAN in Westaustralien zur Diskussion gestellt worden, ebenso 1965 von JENSEN u. RÖLL. Zu den möglichen leukämieauslösenden Faktoren zählen ferner Insektizide, Benzedrin, Benzol, LSD und auch eine Lichtschädigung. Unter all diesen Substanzen kann für Benzol ein Zusammenhang mit der Leukämieentstehung mit Sicherheit angenommen werden (KÄHLER u. MERKER 1961, VIGLIANA u. SAITA 1964). Dabei werden in überwiegenden Fällen akute Leukämien ausgelöst, in etwa 50 % der Fälle, 35 % entfallen auf die chronisch myeloischen Leukämien und etwa 15 % auf die chronisch lymphatischen Leukämien mit auch jeweils unterschiedlichen Latenzperioden von der Schädigung bis zum Auftreten der Erkrankung. STICH u. EHRHARDT haben im Tierversuch gezeigt, daß eine Leukämie auch durch Indikan ausgelöst werden kann; GEORGII zeigte einen Zusammenhang zwischen 3-Hydroxy-Anthranilsäure und Leukämieentstehung, ebenfalls im Tierversuch.

2. Genetische Faktoren

Als gesichert ist der Zusammenhang zwischen Leukämie und Down-Syndrom anzusehen (KRIVIT u. GOOD 1964 u. früher). Bei dieser G-21-Trisomie wird eine akute Leukämie bis zu 20 mal häufiger beobachtet als in einem Nor-

malkollektiv. Eine Ursache für diesen Zusammenhang ist allerdings noch nicht bekannt. Bemerkenswert ist ebenfalls, daß man bei der chronisch myeloischen Leukämie regelmäßig eine Deletion oder Translokation des G-21-Chromosoms (Philadelphia-Chromosom) vorfindet, bei akuten Leukämien allerdings nur inkonstante chromosomale Variationen. Wird eine akute bzw. chronische Leukämie unter der Therapie zur Remission gebracht, so ist nicht immer mit dem Verschwinden der Chromosomenanomalien zu rechnen; so wurde dies nur bei akuter Leukose beobachtet, während bei chronisch myeloischer Leukämie das Philadelphia-Chromosom nachweisbar blieb.

NOWELL u. HUNGERFORD stellten aufgrund dieser Beobachtungen die Vermutung auf, daß am Chromosom 21 ein oder mehrere Genloci vorhanden sind, die einen Einfluß auf die Granulopoese haben mit möglicher Folge oder Ursache einer Leukämie bei Chromosomenveränderung.

Besonders eindrucksvoll sind auch die Beobachtungen von familiärer Häufung der Leukämie. ANDERSON berichtet über eine Familie, in der nicht weniger als 5 der 8 Kinder an Leukämie starben, gleichzeitig Infekte der oberen Luftwege vermehrt auftraten.

HEATH u. MOLONEY beschreiben eine Familie mit 5 akuten Leukämien in 3 Generationen, MACMAHON u. LEVY 5 eineiige Zwillingspaare (unter 4679 Fällen) mit Leukämie.

Untersuchungen von JACKSON u. Mitarb. bei eineiigen Zwillingen zeigen eine Konkordanzrate von 25 %. Der zweite Zwilling erkrankt also mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit auch an Leukämie, und zwar mit einer Latenz

von 0-19 Monaten und mit dem gleichen zytologischen Typ.

GHOSH und KOLARZ u. PIETSCHMANN beobachteten bei Geschwistern ein 4 mal höheres Leukämierisiko als bei nicht verwandten Personen, wobei aber auch gleichwertige exogene Faktoren eine Rolle spielen können.

3. Ionisierende Strahlen

Röntgenstrahlen führen zu einer Steigerung der Leukämierate, speziell der myeloischen Leukämien. Madame Curie war ein frühes Opfer der Röntgenstrahlenwirkung, sie starb an einer chronisch myeloischen Leukämie (LENNERT).

Durch Nachuntersuchungen nach der Atombombenexplosion von Hiroshima und Nagasaki konnte eine Beziehung zwischen Leukämieentstehung und Strahleneinwirkung hergestellt werden. LEWIS konnte sogar eine Dosisabhängigkeit der Strahleneinwirkung für die Leukämieentstehung beweisen, indem er die Leukämierate bei den Überlebenden in unterschiedlichen Entfernungen vom Hypozentrum gemessen hat - bei kurzer Entfernung also hohe Leukämie-Inzidenz.

Diese Dosisabhängigkeit zeigten ebenso Nachuntersuchungen von COURT-BROWN u. DOLL bei therapeutisch bestrahlten Bechterew-Kranken, wo sich eine lineare Beziehung zwischen verabfolgter Strahlendosis und Leukämiehäufigkeit zeigte.

Ähnliche Ergebnisse über vermehrte Strahlenexposition und Leukämieentstehung zeigten Untersuchungen über die Leukämiehäufigkeit bei Röntgenologen (HEMPELMANN 1960), abdominale Strahlenbelastung während der Schwan-

gerschaft mit nachfolgend erhöhter Leukämieinzidenz der betroffenen Kinder (STEWART u. Mitarb., MACMAHON), die Applikation von Thorotrast i.v. und therapeutische Dosen von Radiojod und Radiophosphor.

Ebenso sind von MURRAY u. Mitarb. Leukämien bei Kindern beschrieben worden, die eine Röntgenbestrahlung wegen Thymushyperplasie, Lymphknotenhyperplasie oder Keuchhusten erhalten haben.

FABER machte die Beobachtung, daß sich die erhöhte Leukämie-Inzidenz im allgemeinen nur auf akute Leukosen und die chronisch myeloische Leukämie bezieht, nicht jedoch die chronisch lymphatische Leukämie betrifft.

4. Virusgenese

Ein großer Teil der bei Tieren auftretenden Leukämien und Geschwülste ist mit dem Vorkommen von Viren verbunden. LÖLIGER beschreibt dazu die Erythroleukämie des Huhnes, die durch Leukämiezellen oder durch zellfreie Filtrate leukämischen Gewebes übertragen werden kann. Ein möglicherweise anderer Virustyp löst die sogenannte Lymphomatose aus, ein Krankheitsbild - beschrieben von BURMESTER - das an die Lymphosarkomatose des Menschen erinnert und meist mit leukämischem Blutbild einhergeht. BERNHARD u. Mitarb. gelang der Nachweis virusähnlicher Partikel im Zytoplasma der pathologischen Zellen. Man kann also die Virusnatur und die Übertragbarkeit dieser Leukämieformen annehmen. SCHRAMM ist der Meinung, daß der leukämische Prozeß wahr-

scheinlich durch das Eindringen der Viren in undifferenzierte erythropoetische Zellen ausgelöst wird, indem die Virus-RNS den Stoffwechsel der Zelle pathologisch steuert.

Ähnlich verhalten sich bestimmte Mäuseleukämien (L. GROSS). Die lymphatische Leukämie eines spezifischen Mäusestammes mit hoher Leukämierate kann durch Leukämiezellen oder zellfreie Filtrate auf einen anderen Mäusestamm mit niedriger Leukämierate übertragen werden (L. GROSS). Mit besonderen Präparaten ("passage A-virus") konnten auch erwachsene Mäuse und sogar Ratten infiziert werden (L. GROSS). Aus diesen Beobachtungen schließt BEGEMANN, daß eine direkte Übertragung der Leukämie durch den Embryo von Generation zu Generation möglich ist (egg-born-disease). Nach den Vorstellungen von L. GROSS soll das Virusagens in jedem Tier über eine mehr oder weniger lange Zeit, eventuell sogar das ganze Leben, latent bleiben, um dann durch endogene oder exogene Reize aktiviert zu werden und die Leukämieerkrankung auszulösen.

In diesem Zusammenhang sei auch die lymphatische Leukose der Rinder erwähnt, die nach STÖBER ebenso eine übertragbare Erkrankung ist, wahrscheinlich durch ein Virus ausgelöst.

LAPIN hat Versuche an Affen unternommen, denen menschliches leukämisches Blut parenteral injiziert wurde. Ein Teil der Affen erkrankte mit Veränderungen der Milz, Leber und des Knochenmarks, ein kleiner Teil der Tiere erkrankte sogar an akuter Leukose. In Gewebekulturen von Blutzellen und in Ultrazentrifugaten

von Plasma konnten Viruspartikel gefunden werden, die den C-Partikeln der murinen Leukämien entsprachen.

Die Frage nach einer eventuellen Virusätiologie der menschlichen Leukämien ergibt sich zwangsläufig und wäre auch für diese Arbeit von großer Bedeutung; es wäre ungewöhnlich, wenn der Mensch in dieser Beziehung eine Ausnahme machen würde. Bisher fehlt jedoch noch der Beweis für eine Infektiosität von Leukämiekranken (BEGEMANN).

Die Forschung im Hinblick auf die virale Genese von Neoplasien und Leukämien wurde erneut angeregt durch die Entdeckung eines Virus in malignen Lymphomen afrikanischer Kinder. Dieses Burkitt-Lymphom ist morphologisch ein lymphoblastisches Lymphosarkom mit dem Nachweis hoher Antikörper-Titer gegen das Epstein-Barr-Virus im Blut. Dieses Virus der Herpes-Gruppe, das für die infektiöse Mononukleose verantwortlich ist, wurde aus Burkitt-Tumoren gezüchtet (LENNERT).

Interessant ist eine Beobachtung, die HEATH u. HASTERLIK in Niles, einem Vorort von Chicago, gemacht haben. Dort erkrankten nämlich in der Zeit von Herbst 1957 und Frühjahr 1961 8 Kinder an akuter Leukämie, die die gleiche Schule besuchten. Die Leukämierate dieser Stadt stieg während dieser Zeit von 4,6 auf 22,7 Fälle pro 100 000 Einwohner an. Die Leukämierate der Familien, deren Kinder die betreffende Schule besuchten, erhöhte sich auf 59,8 Fälle pro 100 000.

Auch aus dem Gebiet der Molekularbiologie sind neue Impulse zur Frage der Ätiologie und Pathogenese der Leukämie gekommen. Es ist dies die Entdeckung einer KNS-abhängigen

DNS-Polymerase in RNS-Tumorviren, den sogenannten Oncornaviren (GALLO). Ferner gelang HEHLMANN u. Mitarb. die Isolation einer 70S-RNS aus menschlichen Leukämiezellen und der Nachweis einer Homologie zwischen der RNS eines Oncorna-Virus und den Nucleinsäuren der Tumorzellen. Inzwischen haben auch YANIV u. Mitarb. die RNS-abhängige DNS-Polymerase und die 70S-RNS im Plasma von Leukämiepatienten nachgewiesen.

Bei all diesen Untersuchungen kann jedoch nicht mit Sicherheit abgeklärt werden, ob tatsächlich eine Virusinfektion die Leukämie auslöst oder ob ein latent in den Blutzellen verweilendes Virus erst durch Cofaktoren aktiviert wird und dann die Leukämie zum Ausbruch kommt. Möglicherweise gibt es auch Cofaktoren in den Tonsillen, oder sogar latent verweilende Viren, die - ständig an den Organismus abgegeben - irgendwann zum Ausbruch der Leukämie führen können.

Abschließend noch eine Fallbeschreibung von FIALKOW u. Mitarb. und THOMAS u. Mitarb., die die Theorie des leukämogenen Agens stützt: Nach Ganzkörperbestrahlung wurde bei einer leukämischen Patientin in der Remission eine Knochenmarktransplantation durchgeführt. Das Material stammte vom HLA-typisierten Bruder der Patientin. 62 Tage nach Übertragung kam es zum Leukämie rezidiv, bei dem die Leukämiezellen zytogenetisch als Spenderzellen identifiziert wurden. Die gesunden Spenderzellen wurden also im erkrankten Organismus leukämisch.

C. Funktion der Tonsillen

Die Erforschung der Funktion des lymphatischen Rachenrings begann bereits mit der Entdeckung von STÖHR 1882 über lymphoide Elemente, die durch das Mandelepithel in den Rachen emigrieren und über das Vorhandensein der lymphoepithelialen Symbiose. Demnach ist die Emigration von Lymphozyten eine dauernde Erscheinung und erfolgt als Ergebnis der aktiven Bewegung von Lymphozyten.

1901 erschienen Untersuchungen von STÖHR u. BRIEGER, die den aktiven transepithelialen Lymphozytenfluß verneinen und zum Ausdruck bringen, daß diese Strömung durch den Druck des lymphatischen "Saftes" zustande käme.

GÜRKE stellte 1907 die Theorie auf, daß der Lymphstrom aus der Mandel sich nach außen vor dem Eindringen einer Infektion schützt sowie die Ausscheidung der schädlichen Stoffe begünstigt, die der Mandel durch den Blutstrom zugeführt werden. Auf diese Theorie sich stützend, protestierten einige Autoren gegen die chirurgische Entfernung von Mandeln und behaupteten, daß sie die Abwehrkraft des Organismus schwäche.

Dagegen spricht die Infektionstheorie von SCHOENEMANN, der davon ausgeht, daß durch die physiologischen Lücken Mikroorganismen und Zerfallsprodukte aus der Krypte in die Tonsille eindringen können und die Tonsille damit zur Infektionsquelle wird. Die mit Bakterien besiedelten Krypten fördern diesen Vorgang.

1911 schlug JOLLY vor, die Tonsillen unter die lymphoepithelialen Organe einzureihen - wie das Bries und die Bursa Fabricii. Diese drei Organe zeigen gemeinsam eine innige Durchdringung zwischen Epithel und lymphatischem Gewebe.

Nach HELLMAN kommen der Tonsille zwei Funktionen zu: das lymphatische Gewebe außerhalb des Lymphfollikels habe eine Lymphozytenbildende Funktion, während das Follikelgewebe der Abwehr gegen toxische und bakterielle Schädigung diene, ob diese nun vom Blut oder auf dem Lymphweg herangebracht werden. Den Funktionen der Lymphopoese und der Abwehr fügt HELLMAN noch eine dritte hinzu: die Bildung von Antikörpern gegen Bakterien und deren Toxine.

SCHÜRMANN spricht ebenso von der Eigenschaft der Mandeln, spezifische bakterizide Stoffe - Antikörper - in größeren Mengen auszuscheiden als andere Gewebe.

Nach den neuesten Ergebnissen von GRUNDMANN kann man annehmen, daß in den Follikeln und im lymphatischen Grundgewebe Lymphozyten gebildet werden.

Allerdings muß nach FALK auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß ein kleiner Anteil von Lymphozyten auf dem Blutweg in die Tonsillen gelangt.

FIORETTI hat neue Erkenntnisse über die Teilnahme der Gaumentonsillen an der Antikörperbildung gezeigt. Demnach nimmt die Tonsille an den allgemeinen Vorgängen der Antikörperbildung teil, hat jedoch selbst nur eine sekundäre Stellung in der Immunkörperbildung,

die bis zur Pubertät anhält. Ihre Funktion ist also am stärksten im ersten Lebensjahzehnt, danach unterliegt sie einer morphologischen und physiologischen Rückbildung. Sie fällt somit schon sehr früh in ihrer immunisierenden und schützenden Aufgabe aus und kann zu einer Krankheitsquelle werden: sie verliert zunächst ihre antikörperbildende Eigenschaft und wird verhältnismäßig oft Ausgangspunkt eines organischen Herdes. Die antikörperbildende Fähigkeit der Gaumentonsille klingt auch dann spontan mit der Pubertät ab, wenn bis dahin keine Entzündungen aufgetreten sind.

FIORETTI geht sogar so weit, daß er die Tonsille - als Fokus - als eine Bildungsstätte von Autoantikörpern erscheinen läßt, die Pathologie der tonsillo-genen Herdinfektion somit als eine Autoantikörperreaktion auf-faßt. Er bezieht sich hier nicht nur auf die "typischen" Herderkrankungen wie akuter Gelenkrheumatismus, Endokarditis und Nephritis, sondern auch auf die Vielzahl der Kollagen-erkrankungen.

KOBURG konnte mit seinen Versuchen an Kaninchen zeigen, daß der lokale, auf natürlichem Wege erfolgte Antigenkontakt durch das unversehrte Tonsillenepithel hindurch eine Reaktion auslöst, die alle morphologischen Kriterien einer immunologischen Primärantwort aufweist.

Ferner konnte KOBURG von einer anderen Körperstelle aus eine immunologische Sekundärantwort auslösen. Somit hatte der primäre Antigenkontakt über die Tonsille eine Immunisierung des gesamten Organismus zur Folge.

Zusammenfassend läßt sich nun folgendes über die Tonsillen und ihre Funktion sagen: Die Tonsillen gehören zu den immunologisch aktiven lymphatischen Geweben. Sie zeigen den typischen Aufbau mit Keimzentren oder Keimfollikeln, die im wesentlichen Plasmazellen enthalten und perifollikuläre Areale mit kleinen Lymphozyten. Neben dem anatomischen Aufbau sprechen auch Funktionsstudien für die Anwesenheit immunologisch aktiver Zellen in menschlichen Tonsillen. Wegen ihrer besonderen Lage, ihrer Struktur und besonders ihrer Funktionen als immunologisches Abwehrorgan, das antigene Keime aufnimmt und bindet, sind die Tonsillen relativ oft Sitz von Infektionen. Die Infektionen können isoliert auftreten oder bei bestimmten Allgemeinfektionen ein charakteristisches Symptom sein (so bei Scharlach, Diphtherie, infektiöser Mononukleose). Bei Infektionen der Tonsillen durch bestimmte Krankheitserreger, vor allem Streptokokken, dringen antigene Bakterienbestandteile in den Körper ein. Gegen die körperfremden Antigene werden Antikörper gebildet, die sich mit dem Antigen zum Immunkomplex verbinden. Typische Immunkomplexerkrankungen infolge eitriger Tonsillitiden sind das rheumatische Fieber und die akute Glomerulonephritis.

Ebenso kann über die Tonsille durch natürlichen Kontakt ohne Entzündung und ohne jede Krankheit, vor allem aber ohne jede Wundsetzung eine Immunisierung des gesamten Organismus erfolgen.

Einen möglichen Zusammenhang mit chronisch rezidivierenden Tonsillitiden vermutet man

ebenso bei den sog. Kollagenosen (Lupus erythematodes, Dermatomyositis, Sklerodermie) (FIORETTI) und bei der Psoriasis vulgaris (PREOBAZENSKIJ).

D. L i t e r a t u r f ä l l e z u m
T h e m a

FREEMAN u. Mitarb. (1971) gehen davon aus, eine Tonsillektomie vermindere den immunologischen Schutz vor eindringenden oncogenen Viren. Sich auf die Theorie anderer Autoren stützend, die Leukämie beruhe auf einer Virusinfektion, untersuchten sie die Tonsillektomierate bei Kindern mit akuter Leukämie und bei einer Kontrollgruppe.

Bei insgesamt 311 Leukämiepatienten fanden sie eine Tonsillektomiehäufigkeit von 11,6 %, bei der Kontrollgruppe von 855 Personen eine Tonsillektomiehäufigkeit von 20,7 %.

Nach Aufschlüsselung der Leukämiepatienten und der Kontrollpersonen in die einzelnen Altersgruppen stellte sich jedoch nach Berechnung heraus, daß kein signifikanter Unterschied in der Tonsillektomiehäufigkeit bestand. Es waren dies die folgenden Ergebnisse:

Gruppe 1 1 - 4 Jährige	
Patienten 162 - Tonsillekt.	3 (1,9%)
Kontrolle 269 - Tonsillekt.	5 (1,9%)
=====	
Gruppe 2 5 - 9 Jährige	
Patienten 92 - Tonsillekt.	12 (13,0%)
Kontrolle 288 - Tonsillekt.	63 (21,9%)
=====	
Gruppe 3 10-14 Jährige	
Patienten 57 - Tonsillekt.	21 (36,8%)
Kontrolle 298 - Tonsillekt.	109 (36,6%)

Die Berechnungen der Signifikanz erfolgten nach dem Cochran-Test.

Auf Grund seiner Untersuchungen kommt FREEMAN also zu dem Schluß, daß eine Tonsillektomie offenbar nicht die Erkrankung einer akuten Leukämie begünstigt.

CUNEO (1972) hat eine Studie an 212 Kindern mit vorwiegend akuter Leukämie im Alter von 0-19 Jahren vorgelegt. Die Tonsillektomiehäufigkeit in den einzelnen Altersgruppen hat er mit den Veröffentlichungen anderer Autoren verglichen und festgestellt, daß seine Zahlen durchaus den Durchschnittsergebnissen der Normalbevölkerung entsprechen. Es waren dies die folgenden Ergebnisse:

0-4 Jährige	96 Patienten	TE	0
	ALL 71		
	AML 12		
	andere 13		
5-9 Jährige	44 Patienten	TE	9 (20,9%)
	ALL 27		5 (18,5%)
	AML 8		2 (25,0%)
	andere 9		2 (25,0%)
10-14 Jährige	41 Patienten	TE	18 (48,6%)
	ALL 22		9 (45,0%)
	AML 12		8 (72,7%)
	andere 7		1 (16,7%)
15-19 Jährige	31 Patienten	TE	13 (44,1%)
	ALL 12		3 (30,0%)
	AML 15		9 (69,2%)
	andere 4		1 (33,3%)

Bei der Aufgliederung der Fälle in die einzelnen Leukämieformen (ALL = akute lymphati-

sche Leukämie, AML = akute myeloische Leukämie und andere) konnte CUNEO feststellen, daß Kinder mit akuter myeloischer Leukämie wesentlich häufiger tonsillektomiert worden waren als Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie.

1975 erfolgte eine Untersuchung von MATZKER und KLASSEN an 305 an Leukämie erkrankten Kindern im Alter von 1 - 14 Jahren. Hierbei wurden insgesamt 8 tonsillektomierte Kinder beobachtet. In einer ausgewählten Vergleichsgruppe (Kinder, die nicht an Leukämie erkrankt waren), die nach dem Prinzip der "individual matched pairs" zusammengestellt wurde, fanden sich 40 tonsillektomierte Kinder. Die Frage nach der Signifikanz dieses Ergebnisses wurde nach dem Vorzeichentest von McNemar beantwortet, wonach sich zeigte, daß die Differenz zwischen 2,62 % Tonsillektomierten bei Leukämiekranken und 13,11 % bei Nicht-Leukämiekranken hoch signifikant war.

Mit anderen Worten: nicht an Leukosen erkrankte Kinder erwiesen sich als 5 mal häufiger tonsillektomiert als Kinder, die an einer Leukose erkrankt waren.

Dieses Verhältnis von 5 : 1 für die Tonsillektomiefrequenz vergleichen MATZKER u. KLASSEN mit dem Massenverhältnis zwischen entferntem und belassenem Tonsillengewebe im Waldeyer'schen Rachenring, das ebenfalls im groben Durchschnitt 5 : 1 beträgt. Es ergebe sich daraus die Vermutung, daß unter der Voraussetzung etwa gleicher Erregeraufnahme und -streuung aller Teile des Rachenrings das Verbleiben der Zungengrundtonsille und der Seitenstränge bei den 8 tonsillektomierten Leukosekindern irgendwie ursächlich mit dem Auftreten der

Bluterkrankung in Verbindung zu bringen sein könnte. Vielleicht wäre es nicht zur Leukämie gekommen, wenn außer den Gaumenmandeln und der Rachen tonsille auch das andere lymphatische Gewebe entfernt worden wäre.

Um dies zu klären, müßten jedoch noch weitere Untersuchungen vorgenommen werden.

E. Eigene Untersuchungen

1. Zusammensetzung des Krankenmaterials

Eine prospektive Studie der Frage eines eventuellen Zusammenhanges zwischen Tonsillenstatus und Leukämie kam aus verschiedenen Gründen für mich nicht in Betracht. Ich ging daher vom Ansatz einer retrospektiven Betrachtung aus. Mein Ziel war es festzustellen, ob unter Erwachsenen, die an einer Leukämie (gleich welcher Form) erkrankt waren, eine von der Norm abweichende Anzahl tonsillektomierter und adenektomierter Patienten nachgewiesen werden konnte. Mit anderen Worten: ob an Leukämie erkrankte Erwachsene gleich oft, seltener oder häufiger tonsillektomiert waren als nicht an Leukämie erkrankte Erwachsene. Aus dem Resultat hoffte ich, Schlüsse auf die Bedeutung des lymphatischen Rachenrings für das Zustandekommen einer Leukämie ziehen zu können.

Für diese Untersuchung war es notwendig, mehrere medizinische Kliniken um ihre Unterstützung zu bitten, da ein einziges Krankenhaus immer nur verhältnismäßig wenige Leukämiepatienten zur stationären Behandlung aufnimmt, ich jedoch für meine statistischen Erhebungen eine möglichst breite Basis benötigte.

Folgende Kliniken stellten mir freundlicherweise ihr Krankenarchiv bzw. ihre Patienten zur Untersuchung zur Verfügung:

Med. Universitätsklinik Bonn

(Direktor: Prof. Dr. Dengler)

Med. Klinik der Städt. Krankenanstalt Dortmund

(Direktor: Prof. Dr. Wenderoth)

I. Med. Universitätsklinik Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. Schneider)

Med. Universitätsklinik Essen
(Direktor: Prof. Dr. Arnold)

Med. Universitätsklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. Gross)

I. Med. Klinik der Städt. Krankenanstalt
Köln-Merheim
(Direktor: Prof. Dr. Renner).

Allen Direktoren dieser Kliniken wie auch ihren Mitarbeitern sei an dieser Stelle herzlichst für ihr Entgegenkommen und ihre tatkräftige Unterstützung gedankt.

Aus diesen 6 Kliniken wurden alle Leukosen erfaßt, die bei Erwachsenen ab dem 16. Lebensjahr in dem Jahrzehnt von Anfang 1966 bis Anfang 1976 beobachtet worden waren. Als Unterlagen galten die aus dem Archiv entnommenen Krankenblätter bzw. Patienten, die gerade aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen zur stationären Aufnahme gekommen waren. Als Stichtag für die Erhebung wurde die Erstaufnahme in die Klinik genommen. Die untersuchten Fälle erfassen daher von symptomarmen, nur aus den hämatologischen Veränderungen diagnostizierbaren Frühphasen, bis zu dem mit schwersten Krankheitserscheinungen einhergehenden Vollbild der Leukämie alle Stadien. Wenn möglich, wurde der Krankheitsbeginn aus der Anamnese erfaßt.

Aus dem Stichtag ergibt sich das Alter des Patienten, der eventuelle Krankheitsbeginn und die Altersverteilung der einzelnen Leukämieformen. Die Leukämieform wurde dem Blutbild bzw. dem Sternalpunktat entnommen.

In Tabelle 1 ist die Aufteilung der Patienten auf die einzelnen Kliniken angegeben. Die Gesamtzahl der Fälle ist aufgeführt, sowie das weibliche und männliche Geschlecht getrennt.

Insgesamt konnten 752 Fälle von klinisch gesicherten Leukosen zusammengetragen werden. Es wird deutlich, daß das männliche Geschlecht mit 436 (58,0%) Patienten gegenüber dem weiblichen mit 316 (42,0%) überwiegt. Ein Vergleich mit anderen statistischen Erhebungen über die Geschlechtsverteilung bei Leukämien (NEUMANN; GROSS) zeigt, daß mit dem Überwiegen des männlichen Geschlechts dieses Krankengut als repräsentativ angesehen werden darf.

2. Zusammensetzung des gesunden Vergleichskollektivs

Um eine Aussage machen zu können, ob und inwieweit die Tonsillektomiehäufigkeit bei den Leukämiekranken von derjenigen bei Normalpersonen differiert, ist es notwendig, eine zuverlässige Vergleichsgrundlage zu haben.

Da zur Tonsillektomiehäufigkeit in der Normalbevölkerung für die Bundesrepublik Deutschland leider Zahlenangaben fehlen, bildete ich zu den 752 Leukämiepatienten eine Kontrollgruppe, bei der durch "individual matched pairs", also durch Zwillingsbildung, Vergleichbarkeit gegeben ist (KOLLER).

Nach KOLLER kommt es für die Erfüllung der Vergleichbarkeit auf die folgenden drei Bedingungen an:

Klinik	Patienten	männlich	weiblich
Bonn	144	79 (55,0%)	65 (45,0%)
Bortmund	79	53 (67,0%)	26 (33,0%)
Düsseldorf	101	57 (56,0%)	44 (44,0%)
Essen	97	51 (52,5%)	46 (47,5%)
Köln	170	112 (66,0%)	58 (34,0%)
Nerheim	161	87 (54,0%)	77 (46,0%)
Gesamt	752	436 (58,0%)	316 (42,0%)

T a b e l l e 1: 752 Leukämiepatienten aufgeschlüsselt nach
Kliniken und nach Geschlecht.

1. Strukturgleichheit

In den verglichenen Gruppen müssen Einflußfaktoren wie Alter, Geschlecht u.a. in ihrer Häufigkeitsverteilung übereinstimmen. Durch "matching" ist es möglich, eine gleiche Struktur zu erzwingen.

2. Beobachtungsgleichheit

Voraussetzung eines Vergleichs sind Gleichheit des Beobachtungsverfahrens und der Beobachtungsbedingungen.

3. Repräsentationsgleichheit

Diese Bedingungen sind durch die folgenden Parameter erfüllt:

Zu jedem ermittelten Leukämiepatient wurde ein "Zwilling" gewählt, der nach Aufnahme-
klinik (Erfüllung der Beobachtungsgleichheit),
Lebensalter $\pm$ 3 Monate und Geschlecht (Erfüllung der Strukturgleichheit) identisch war.
Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wurden nicht in die Vergleichsgruppe aufgenommen, um nicht etwa mehr Tonsillektomierte in dieser Gruppe zu haben, als es dem tatsächlichen Altersdurchschnitt entspricht (Erfüllung der Repräsentationsgleichheit). Diese Vergleichspersonen waren mit allen nur denkbaren Diagnosen in die oben genannten 6 Medizinischen Kliniken aufgenommen worden, niemals jedoch mit Erkrankungen, die mit dem hämatopoetischen System oder dem rheumatischen Formenkreis in irgendeiner erkennbaren Beziehung standen.

3. Untersuchung der Tonsillektomiehäufigkeit

Anhand der Krankengeschichten und der Sektionsprotokolle wurde untersucht, ob die Leukämie-

patienten ihre Gaumenmandeln und ihre Rachenmandel noch besaßen, oder ob sie tonsillektomiert und/oder adenektomiert worden waren. Bei den stationären Patienten wurde der Befund durch Inspektion des Rachenraumes und durch Postrhinoskopie erhoben.

Es kamen nur solche Patienten für mein Krankengut in Frage, in deren Krankengeschichten und Anamnesen Aussagen über den Tonsillenstatus gemacht waren.

Wichtig war ferner der Zeitpunkt einer eventuell ausgeführten Mandeloperation: eine Tonsillektomie kurz vor dem Manifestwerden einer Leukämie kann angesichts der unbemerkt schleichenden Entwicklung einer solchen Bluterkrankung nur als "Hineinoperieren" in eine bereits vorhandene, wenn auch noch nicht erkannte Leukose angesehen werden. Ein solcher Patient kann daher im Sinne unserer Fragestellung nicht als "tonsillektomiert vor Auftreten der Leukämie" bezeichnet werden. Als Grenze nahm ich eine Zeit von 6 Monaten vor Stellung der Diagnose Leukämie an.

Wie oben bereits erwähnt, fehlt in der Bundesrepublik Deutschland jegliche Statistik über die Tonsillektomiehäufigkeit in der Normalbevölkerung. Hierzu sei auch auf die Arbeit von MATZKER u. KLÄSEN verwiesen: in ihr mußte auf Statistiken zurückgegriffen werden, die alle mindestens 10 Jahre alt sind, also nur bedingt die heutigen Zahlenverhältnisse widerspiegeln. Möglicherweise ist nämlich der Prozentsatz der Tonsillektomierten in den letzten 10 Jahren ständig gestiegen. Er dürfte sich amerikanischen Zahlen nähern, jedenfalls

viel größer sein als 1960 in Niedersachsen (GÜTTICH) und 1963 in Rheinland-Pfalz (MATZKER u. SCHMIDT). So lag z.B. die Tonsillektomie-rate der Gesamtbevölkerung in den verschie- denen Regionen der Vereinigten Staaten von Amerika durchweg über 35 % (vgl. CUNEO; GUTENSOHN u. Mitarb.), während sie nach GUTENSOHN u. Mitarb. in Frankreich 36 %, in Finnland jedoch nur 13 % erreichte. In ein- zelnen Distrikten der USA - so z.B. in Boston - wurde die 50 %-Marke überschritten (GUTENSOHN).

Tabelle 2 zeigt die Aufschlüsselung der Pa- tienten nach den einzelnen Kliniken, in bezug auf die Anzahl der Tonsillektomierten in den einzelnen Gruppen (TE/Leukämie), verglichen mit der Anzahl der Tonsillektomierten bei den "individual matched pairs", also bei den ge- sunden Vergleichspersonen (TE/Normalpers.). In der 752 Personen starken Vergleichsgruppe zeigten sich 24,2 % Tonsillektomien. Im Ver- gleich zu den oben genannten Zahlen wurden diese 24,2 % als repräsentativ für die all- gemeine Tonsillektomiefrequenz in einem stark industrialisierten Gebiet wie Nordrhein-West- falen angesehen.

Weiterhin wird deutlich, daß in allen Kliniken weniger Tonsillektomierte unter den Leukämie- patienten zu finden waren als unter den Normal- personen. Die Zahlen liegen zwischen 9,9 % in Düsseldorf und 16,1 % in Köln-Merheim. Im Durchschnitt errechnet sich ein Wert von 13,2 %.

Klinik	Patienten	TE/Leukämie	TE/Normalpers.
Bonn	144	17 (11,8%)	38 (26,4%)
Dortmund	79	8 (10,0%)	20 (25,3%)
Düsseldorf	101	10 (9,9%)	18 (17,8%)
Essen	97	14 (14,4%)	24 (24,7%)
Köln	170	24 (14,1%)	42 (24,7%)
Merheim	161	26 (16,1%)	40 (24,8%)
Gesamt	752	99 (13,2%)	182 (24,2%)

Tabelle 2: 752 Leukämiepatienten bzw. Normalpersonen aufgeschlüsselt nach Kliniken und Tonsillektomiehäufigkeit

4. Untersuchung der Altersverteilung

Im folgenden wird nun eine Aufschlüsselung nach Altersgruppen vorgenommen, jeweils in Gruppen zu 10 Jahren, so daß sich vom 16. bis 85. Lebensjahr 7 Gruppen ergeben.

In Tabelle 3 sind männliches und weibliches Geschlecht getrennt in Altersgruppen aufgeteilt, wobei jeweils Angaben über die Tonsillektomiehäufigkeit bei den Leukämiepatienten und vergleichsweise bei den Normalpersonen gemacht sind.

Wie weiter oben schon aufgezeigt, überwiegt das männliche Geschlecht mit 436 Patienten, vor allem in den Altersgruppen von 45 - 75 Jahren. Das weibliche Geschlecht ist mit 316 Patientinnen vertreten.

Über die Tonsillektomiehäufigkeit bei den Normalpersonen läßt sich folgendes sagen: während sie bei Männern in der jüngsten Altersklasse (16-25 J.) noch 30,3 %, bei den Frauen 44,0 % beträgt, nimmt sie mit zunehmendem Alter ab - in der Altersklasse der 76 - 85-Jährigen bei Männern nur noch 7,4 %, bei den Frauen 16,0 %.

Ähnlich verhalten sich die Zahlen der Tonsillektomiefrequenz bei den Leukämiepatienten. In der Gruppe der 16 - 25-Jährigen beträgt sie bei den Männern 18,2 % und bei den 76 - 85-Jährigen mit 11,1 %, bei den Frauen gehen die Zahlen von 27,8 % in der jüngsten bis 4,0 % in der ältesten Gruppe.

Vergleicht man die Tonsillektomiehäufigkeit des männlichen Geschlechts mit der des weiblichen Geschlechts, so fällt auf, daß die Männer weniger häufig tonsillektomiert wurden

Alter (Jahre)	Patienten	TE/Leukämie	TE/Normalpers.
männlich			
16 bis 25	33	6 (18,2%)	10 (30,3%)
26 bis 35	42	7 (16,7%)	11 (26,2%)
36 bis 45	46	7 (15,2%)	17 (36,9%)
46 bis 55	80	12 (15,0%)	21 (26,2%)
56 bis 65	109	7 (6,4%)	21 (19,3%)
66 bis 75	99	9 (9,1%)	16 (16,2%)
76 bis 85	27	3 (11,1%)	2 (7,4%)
Gesamt	436	51 (11,7%)	98 (22,5%)
weiblich			
16 bis 25	36	10 (27,8%)	16 (44,0%)
26 bis 35	26	6 (23,1%)	12 (46,0%)
36 bis 45	45	9 (20,0%)	13 (28,9%)
46 bis 55	45	9 (20,0%)	11 (24,4%)
56 bis 65	74	7 (9,5%)	17 (22,9%)
66 bis 75	65	6 (9,2%)	11 (16,9%)
76 bis 85	25	1 (4,0%)	4 (16,0%)
Gesamt	316	48 (15,2%)	84 (26,6%)

T a b e l l e 3: Aufschlüsselung der Altersgruppen, getrennt nach beiden Geschlechtern, jeweils unter Angabe der Tonsillektomiehäufigkeit bei Leukämiefällen und bei Normalpersonen.

als die Frauen - nämlich in 22,5 % der Fälle bei Normalpersonen und 11,7 % bei Leukämiepatienten, gegenüber den Frauen mit 26,6 % der Fälle bei Normalpersonen und 15,2 % bei Leukämiepatientinnen.

Tabelle 4 zeigt alle Patienten zusammen - also männliches und weibliches Geschlecht - in Altersgruppen zu je 5 Jahren aufgeteilt. Durch diese Einteilung läßt sich das Erkrankungsmaximum darstellen, was in Diagramm 1 graphisch zum Ausdruck kommt. Das Maximum an Erkrankten liegt also bei den 752 Leukämiepatienten zwischen dem 55. und 70. Lebensjahr. Vergleicht man diese Häufigkeitsverteilung mit der Altersverteilung von 1200 Leukosen, die 1968 von GROSS, SCHULTEN u. ZACH aufgestellt wurde - Diagramm 2 zeigt hierzu die graphische Darstellung -, so wird deutlich, daß hier das Erkrankungsmaximum zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr liegt. Mit anderen Worten hieße das, daß "meine" Leukämiepatienten, die fast alle ca. 10 Jahre später aus den Archiven erfaßt wurden, eine Verschiebung der Erkrankungshäufigkeit um ca. 5 Jahre aufweisen.

Die Angaben über die Anzahl tonsillektomierter Patienten in Tabelle 4 sind wie in Tabelle 3 zugehörig zu den Altersgruppen von je 10 Jahren. Im Diagramm 3 kommen die Angaben graphisch zum Ausdruck - hier jedoch nur in Relativzahlen, d.h. die Leukämiefälle werden in jeder Altersgruppe mit 100 % angegeben, die dazugehörige Tonsillektomierate ebenfalls in %, einmal die Tonsillektomien bei Leukämiefällen und zum anderen die Tonsillektomien bei Normalpersonen.

Alter (Jahre)	Patienten	TE/Leukämie	TE/Normalpers.
16 bis 20	43	69	16 (23,2%)
21 bis 25	26		
26 bis 30	29	68	13 (19,1%)
31 bis 35	39		
36 bis 40	44	92	16 (17,6%)
41 bis 45	48		
46 bis 50	61	125	21 (16,8%)
51 bis 55	64		
56 bis 60	80	183	14 (7,6%)
61 bis 65	103		
66 bis 70	100	164	15 (9,1%)
71 bis 75	64		
76 bis 80	37	52	4 (7,7%)
81 bis 85	15		
Gesamt	752	99 (13,2%)	182 (24,2%)

T a b e l l e 4: Aufschlüsselung der Patienten in Altersgruppen zu je 5 Jahren, die Tonsillektomiehäufigkeit der Leukämiepatienten und der Normalpersonen für jeweils 10 Jahre angegeben.

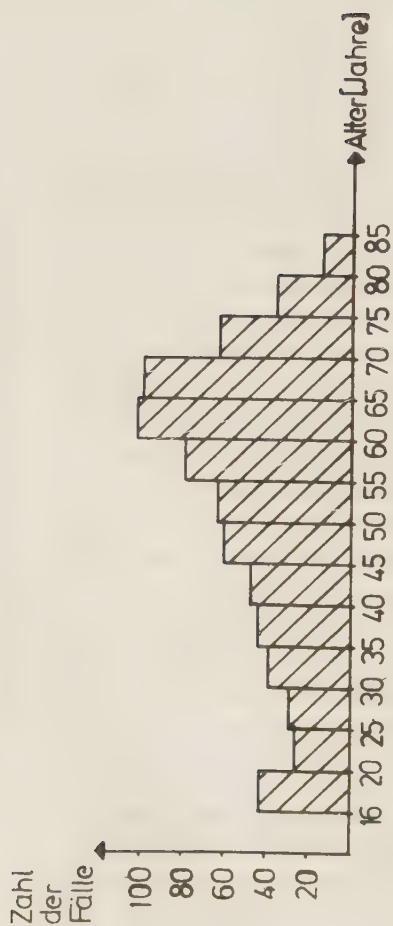


Diagramm I

Alterverteilung von 752 Leukosen
(eigene Fälle)

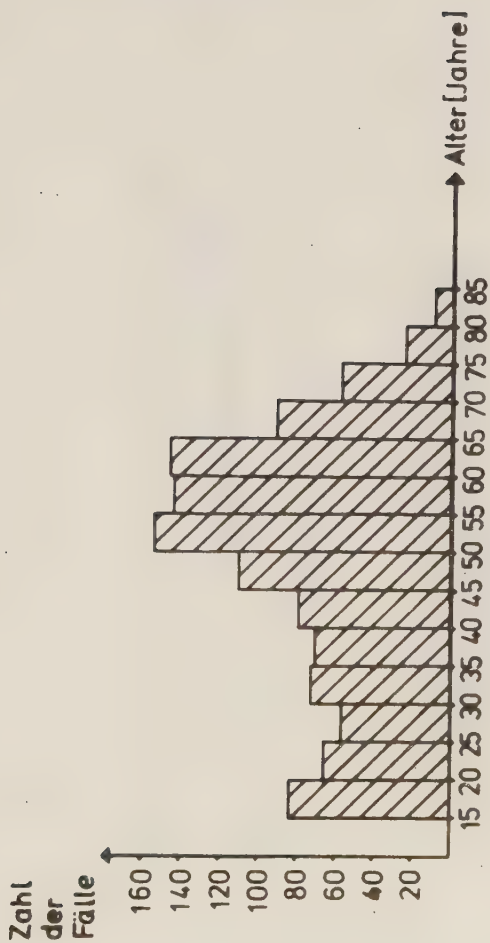


Diagramm II

Alterverteilung von 1200 Leukosen
(aus "Die Leukosen der Erwachsenen",
R. Gross, H.K. Schulten, J. Zach)

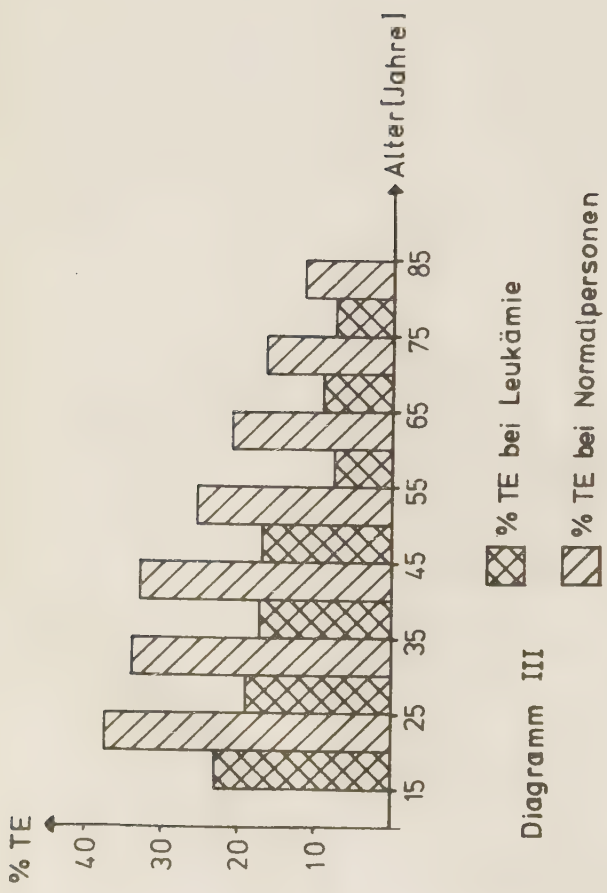


Diagramm III

Tonsillektomiehäufigkeit der jeweiligen Altersgruppen

Wie oben schon angedeutet, sieht man bei den gesunden Normalpersonen eine fast gleichförmige Abnahme der Tonsillektomierate von den 16-Jährigen bis zu den 85-Jährigen. Eine Erklärung hierfür ist sicherlich in der immer häufiger werdenden Tonsillektomie-Indikation in den letzten 50 Jahren zu suchen. Wurde früher ein Patient nur im äußersten Notfall tonsillektomiert, so liegt heute die Rate der tonsillektomierten Kinder und Jugendlichen schon fast bei 40 %.

Etwas weniger gleichmäßig nimmt die Tonsillektomiehäufigkeit bei den Leukämiepatienten ab: zunächst eine geringe Abstufung vom 16. bis zum 55. Lebensjahr, dann allerdings eine starke Senkung in der Gruppe der 55 - 65-Jährigen, in den letzten beiden Altersgruppen wieder ein normal abfallender Verlauf. Auffallend ist nun, daß in dieser Altersklasse (55-65 J.) bei einem Häufigkeitsmaximum an Tonsillektomierten (7,6%) zu verzeichnen ist, vor allem im Vergleich zu den gesunden Vergleichspersonen, wo die Tonsillektomiehäufigkeit mit 20,8 % etwa 3 mal so groß ist, während sie in den übrigen Altersgruppen jeweils nur 1,5 bis 2 mal so groß ist.

5. Hämatologische Diagnosen

In Tabelle 5 ist eine Aufteilung der Patienten nach ihren hämatologischen Diagnosen vorgenommen. Wie auch aus anderen Statistiken bekannt ist (GROSS u. Mitarb.), überwiegen die akuten Leukämien (AL) mit 44 % der Fälle,

Leukämieform	Patienten	TE/Leukämie	Ø TE/Leukämie	TE/Normalpers.
A L	331	47 (14,2%)	284 (85,8%)	85 (25,7%)
C L L	221	17 (7,7%)	204 (92,3%)	40 (18,1%)
C M L	200	35 (17,5%)	165 (82,5%)	57 (28,5%)
Gesamt	752	99 (13,2%)	653 (86,8%)	182 (24,2%)

T a b e l l e 5: Aufteilung nach hämatologischen Diagnosen

AL - akute Leukämie

CLL - chronisch lymphatische Leukämie

CML - chronisch myeloische Leukämie

TE/Leukämie - tonsillektomierte Leukämiepatienten

Ø TE/Leukämie - nichttonsillektomierte Leukämiepatienten

TE/Normalpersonen - tonsillektomierte Normalpersonen

ihrem zytologischen Bild nach mit unreif-zelligen Leukämien gleichzusetzen. Die zweite Stelle nehmen die chronisch lymphatischen Leukämien (CLL) mit 29,4 % der Fälle ein, gefolgt von den chronisch myeloischen Leukämien (CML) mit 26,6 % der Fälle.

In der großen Gruppe der akuten Leukämien sind folgende Formen zusammengefaßt - in Klammern jeweils die Anzahl der Fälle - : akute myeloische Leukämie (164), Paramyeloblastenleukämie (62), akute lymphatische Leukämie (38), Promyelozytenleukämie (19), Monozytenleukämie (15), akute Erythroleukämie (14), Stammzellenleukose (7), Myelomonozytenleukämie (4), Eosinophilenleukämie (3), Megakaryozytenleukämie (2), Plasmazellen-, Haarzellen- und Präleukose jeweils (1).

In dieser Tabelle erfolgte ebenso eine Angabe über die Tonsillektomiehäufigkeit bei den einzelnen Leukosen, verglichen mit derjenigen bei den gesunden Vergleichspersonen, dazu noch die Angabe über Anzahl der nichttonsillektomierten Leukämiepatienten.

In der Gruppe der akuten Leukämien fanden sich 14,2 % Tonsillektomierte gegenüber 25,7 % bei den Normalpersonen. In der Gruppe der chronisch myeloischen Leukämien waren 17,5 % Tonsillektomierte zu verzeichnen gegenüber 28,5 % bei den Normalpersonen. Auffallend ist die sehr niedrige Tonsillektomiehäufigkeit bei den chronisch lymphatischen Leukämien mit 7,7 % gegenüber 18,1 % bei den gesunden Vergleichspersonen.

Zwar ist die Tonsillektomiehäufigkeit bei den Normalpersonen in dieser Gruppe auch nied-

riger als in den beiden anderen Gruppen, errechnet man jedoch das Verhältnis von TE/Leukämie und TE/Normalpers., so ergibt sich folgendes:

in der Gruppe der akuten Leukämien ein Verhältnis von 1 : 1,8;

in der Gruppe der chronisch lymphatischen Leukämien ein Verhältnis von 1 : 2,3;

in der Gruppe der chronisch myeloischen Leukämien ein Verhältnis von 1 : 1,6.

Hieraus ist ersichtlich, daß tatsächlich ein Unterschied in der Häufigkeitsverteilung besteht.

Ein Vergleich der Zahlen über die Tonsillektomiehäufigkeit bei den Leukämiepatienten unter sich macht ebenso deutlich, daß bei der chronisch lymphatischen Leukämie die Frequenz mit 7,7 % gegenüber 14,2 % der akuten Leukämie und 17,5 % der chronisch myeloischen Leukämie erheblich niedriger ist.

Es taucht nunmehr die Frage auf, ob die Anzahl der tonsillektomierten Leukämiepatienten einen Zusammenhang hat mit der Form der Leukämie und ob möglicherweise bei den chronisch lymphatischen Leukämien (wegen der niedrigen Tonsillektomiehäufigkeit in dieser Gruppe) ein Zusammenhang zwischen Leukämie und Tonsillen zu suchen ist.

Wie eingangs schon erwähnt, gehören die Tonsillen zum lymphatischen Gewebe, und es wäre doch durchaus denkbar, daß gerade von hier aus ein leukämischer Prozeß aktiviert werden könnte.

Eine Signifikanzprüfung nach dem Kontingenztafeltest über die Anzahl der tonsillektomierten Leukämiepatienten im Verhältnis zu der Anzahl der nichttonsillektomierten Leukämiepatienten in der Abhängigkeit von der Leukämieform ergab folgendes Ergebnis: mit Hilfe der Computeranlage im Institut für Statistik und Dokumentation der Universitätsklinik in Köln konnte ich ein $\chi^2 = 9,39$ bei 2 Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % errechnen. Laut Tabelle ist χ^2 für 2 Freiheitsgrade und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % mit $\chi^2 = 5,991$ angegeben. Dies besagt nun, daß die errechnete Testgröße $\chi^2 = 9,39$ signifikant ist.

Tabelle 6 zeigt eine Aufteilung der drei Leukämieformen in die einzelnen Altersgruppen zu 5 Jahren, die Angaben in Klammern sind % der Fälle von der Gesamtzahl der jeweiligen Leukämieform.

Zur besseren Übersicht wurden diese Zahlenangaben in den Diagrammen 4 (akute Leukämien), 6 (chronisch lymphatische Leukämien) und 8 (chronisch myeloische Leukämien) aufgetragen. Zum Vergleich sind dazu die Altersverteilungen bei akuter [Diagramm 5_7], chronisch lymphatischer [Diagramm 7_7] und chronisch myeloischer Leukämie [Diagramm 9_7] von GROSS, SCHULTEN u. ZACH an 1200 Leukämiefällen aufgezeichnet.

Akute Leukämien: Die Anzahl der Fälle sind in dieser Gruppe so verteilt, daß ein Maximum in der jüngsten Altersklasse (16 - 20 J.) und eine Anhäufung der Fälle bei den 45 - 65-Jährigen zu verzeichnen ist. Eigentlich würde

Alter (Jahre)	A L	C L L	C M L
16 bis 20	28 (8,5%)	3 (1,3%)	12 (6,0%)
21 bis 25	20 (6,0%)	0	6 (3,0%)
26 bis 30	18 (5,4%)	1 (0,4%)	10 (5,0%)
31 bis 35	25 (7,5%)	2 (0,9%)	12 (6,0%)
36 bis 40	23 (6,9%)	4 (1,8%)	16 (8,0%)
41 bis 45	25 (7,5%)	6 (2,7%)	17 (8,5%)
46 bis 50	32 (9,7%)	12 (5,4%)	17 (8,5%)
51 bis 55	29 (8,7%)	20 (9,0%)	15 (7,5%)
56 bis 60	30 (9,1%)	30 (13,6%)	20 (10,0%)
61 bis 65	35 (10,5%)	45 (20,4%)	23 (11,5%)
66 bis 70	27 (8,2%)	47 (21,3%)	26 (13,0%)
71 bis 75	22 (6,6%)	28 (12,7%)	14 (7,0%)
76 bis 80	12 (3,6%)	18 (8,1%)	7 (3,5%)
81 bis 85	5 (1,5%)	5 (2,3%)	5 (2,5%)
Gesamt	331 (100%)	221 (100%)	200 (100%)

T a b e l l e 6: Altersverteilung der einzelnen Leukämieformen
AL - akute Leukose
CLL - chronisch lymphatische Leukämie
CML - chronisch myeloische Leukämie
in Klammern - % der Fälle von der Gesamtanzahl
der jeweiligen Leukämieform.

man in den jüngsten Altersklassen eine stärkere Anhäufung erwarten, jedoch wurden in meinem Krankengut nur Erwachsene ab 16 Jahren berücksichtigt, so daß hierdurch das kleinere Maximum zu erklären wäre. Bei einem Vergleich mit Diagramm 5 (Fälle von GROSS u. Mitarb.) wird außerdem deutlich, daß bei den eigenen Fällen das Erkrankungsmaximum um 10 Jahre später wieder absinkt, also erst mit 65 Jahren, während die Leukämiefälle von GROSS u. Mitarb. ein kürzeres Maximum, von 45 - 55 Jahren, zu verzeichnen haben.

Chronisch lymphatische Leukämien: Das Maximum an Erkrankten liegt hier im höheren Lebensalter, und zwar von 60 - 70 Jahren. In den jüngeren Altersklassen sind nur wenige Fälle zu verzeichnen, die dann bis zum Maximum schnell ansteigen, um genauso schnell wieder abzufallen. Das Diagramm 7 von GROSS u. Mitarb. zeigt einen entsprechenden Verlauf, mit dem einzigen Unterschied, daß das Erkrankungsmaximum 5 Jahre früher erscheint, also bei den 55 - 65-Jährigen.

Chronisch myeloische Leukämien: Ein Maximum ist hier weniger herausragend als bei den chronisch lymphatischen Leukämien; die Anzahl der Erkrankten liegt schon in den jüngeren Altersklassen höher, eine Anhäufung findet sich im Alter von 55 - 60 Jahren. Bei einem Vergleich mit den Leukämiefällen von GROSS u. Mitarb. in Diagramm 9 zeigt sich wiederum, daß das Maximum der Erkrankungsfälle einige Jahre früher liegt als bei den eigenen Fällen, hier bei den 45 - 55-Jährigen.

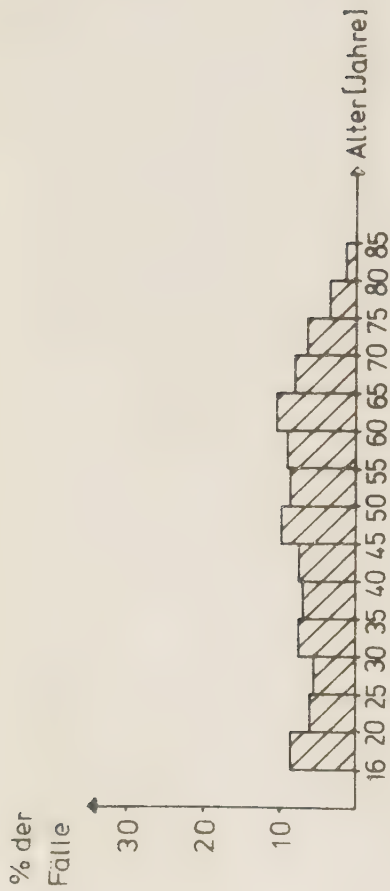


Diagramm IV

Alterverteilung der akuten Leukosen

n = 331

(eigene Fälle)

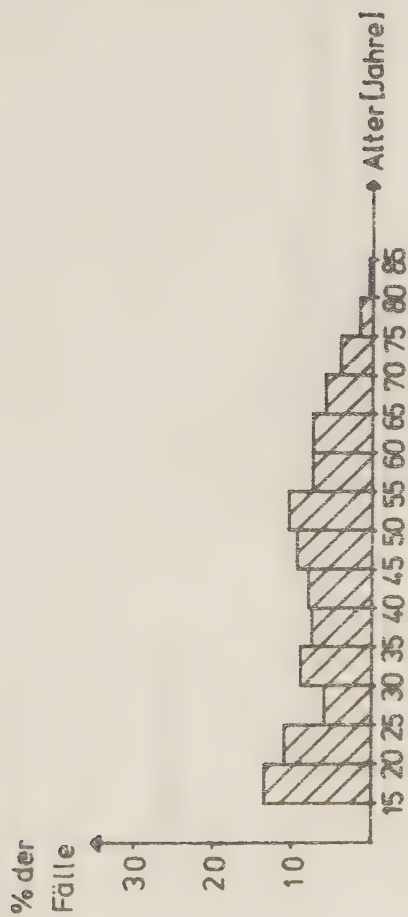


Diagramm V

Alterverteilung der akuten Leukosen

n = 487

(Gross, Schulten, Zach)

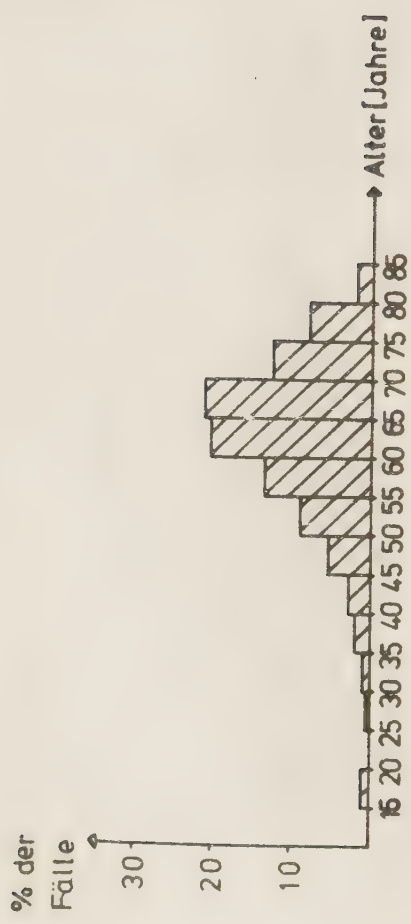


Diagramm VI

Alterverteilung der CLL
n = 221
(eigene Fälle)

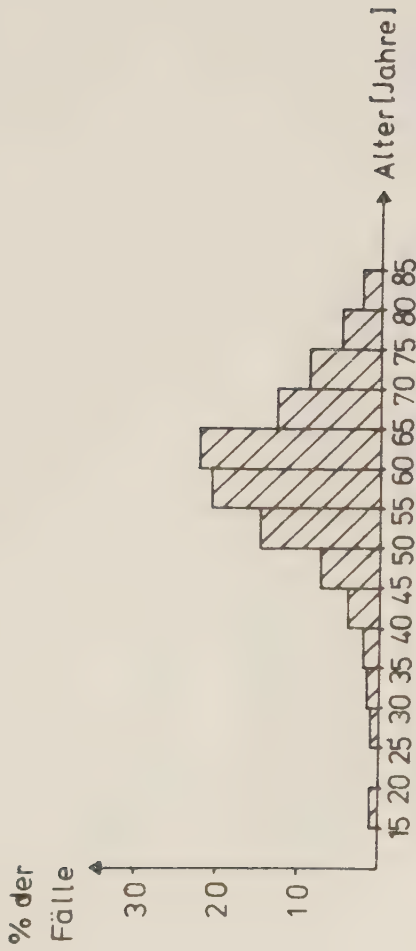


Diagramm VII

Alterverteilung der CLL

n = 378

(Gross, Schulten, Zach)

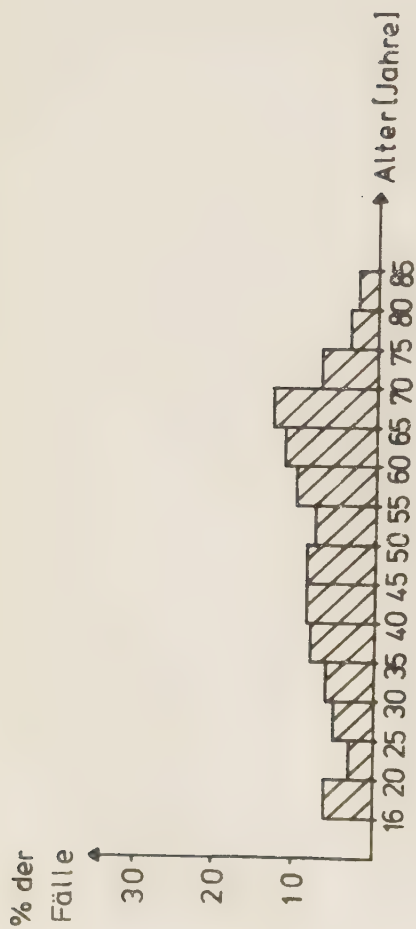


Diagramm VIII

Alterverteilung der CML

n = 200

(eigene Fälle)

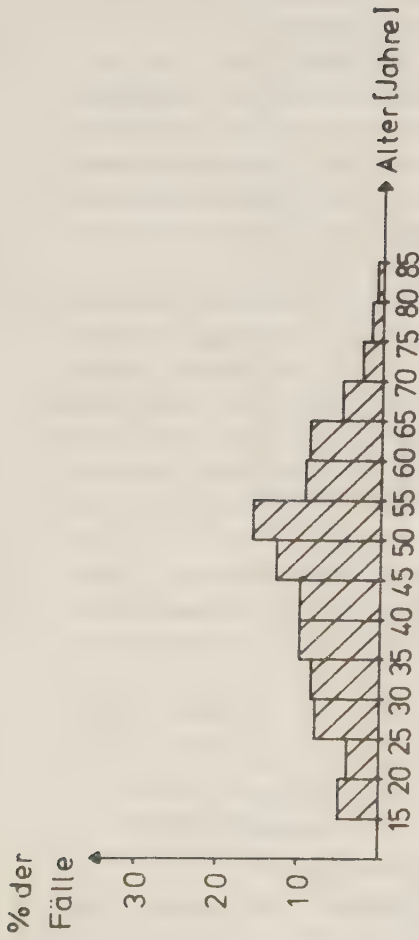


Diagramm IX

Alterverteilung der CML.
n = 324
(Gross, Schulten, Zach.)

6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung dieser Ergebnisse erfolgt nach dem Vorzeichentest in der Abwandlung nach McNemar.

Für die Prüfung der Zufälligkeit ist der modifizierte Vorzeichentest für paarweise Untersuchungen die gebräuchlichste Methode. Bei der Untersuchung auf alternative Merkmale liefert er die Signifikanz einer Änderung des Häufigkeitsverhältnisses zweier abhängiger Verteilungen.

Hierzu werden zunächst diejenigen "Zwillingspaare" der beiden Vergleichsgruppen ausgeschieden, die in dem zu bewertenden Merkmal übereinstimmen - in diesem Fall also: beide Patienten, der Leukämiepatient und seine in Alter, Geschlecht, Aufnahmeklinik und Geburtsland identische Vergleichsperson, die tonsillektomiert waren.

Die verbleibenden diskordanten "Zwillingspaare" wurden anhand der von McNemar entwickelten Tabelle der kritischen Werte zum Vorzeichentest ausgewertet.

Die Auswertung findet für folgende Patientengruppen statt:

- ♂ männliche Leukämiekranken (n=436)
- ♀ weibliche Leukämiekranken (n=316)
- AL akute Leukämie (n=331)
- CLL chronisch lymphatische Leukämie (n=221)
- CML chronisch myeloische Leukämie (n=200)

	Anzahl	TE/L	TE/N	Paare
♂	435	51	94	11
♀	316	48	84	12
AL	331	47	85	9
CLL	221	17	40	3
CML	200	35	57	11

T a b e l l e 7: (Anmerkungen siehe Text)

In Tabelle 7 sind die zur Auswertung in Frage kommenden Patientengruppen noch einmal zusammengefaßt mit den Angaben über Anzahl der Patienten, Tonsillektomierte bei den Leukämiepatienten (TE/L) und bei den Normalpersonen (TE/N) sowie die Anzahl der auszuscheidenden Zwillingspaare in den einzelnen Gruppen, d.h. Paare, bei denen Leukämiepatient und gesunde Vergleichsperson beide tonsillektomiert waren.

Die Tabelle ist in zwei große Gruppen unterteilt, und zwar einmal die des Geschlechts und zum anderen die der Krankheit. Mit anderen Worten heißt das, es soll untersucht werden, ob es einen signifikanten Unterschied in der Tonsillektomiehäufigkeit gibt, wenn man die Patienten geschlechtsspezifisch und auf der anderen Seite krankheitsspezifisch betrachtet.

Zur Berechnung der Prüfgröße hat McNemar folgende Tabelle aufgestellt:

L \ N	TE	Ø TE	
	TE	Ø TE	
TE	a	b	(a + b)
Ø TE	c	d	(c + d)
	(a + c)	(b + d)	(a+b+c+d)

In den horizontalen Reihen werden Angaben gemacht über Anzahl der Tonsillektomierten (TE) und Nichttonsillektomierten (Ø TE) bei den Leukämiepatienten (L).

In den vertikalen Reihen werden Angaben gemacht über Anzahl der Tonsillektomierten (TE) und Nichttonsillektomierten (Ø TE) bei den Normalpersonen (N).

Es ergeben sich folgende Werte:

- a Zwillingspaare (beide tonsillektomiert)
- b tonsillektomierte Leukämiepatienten nach Abzug der Zwillingspaare
- c tonsillektomierte Normalpersonen nach Abzug der Zwillingspaare
- d nichttonsillektomierte Leukämiepatienten bzw. Normalpersonen.

Aus den Angaben a, b, c und d lassen sich nun folgende Werte erstellen:

- (a+b) tonsillektomierte Leukämiepatienten
- (c+d) nichttonsillektomierte Leukämiepatienten
- (a+c) tonsillektomierte Normalpersonen
- (b+d) nichttonsillektomierte Normalpersonen
- (a+b+c+d) Gesamtzahl der Fälle in der betreffenden Gruppe.

Zur Berechnung der Prüfgröße sind also die beiden Angaben b (TE bei Leukämie) und c (TE bei Normalpersonen) relevant, jeweils ohne die in beiden Gruppen tonsillektomierten Zwillingspaare.

Die Prüfgröße berechnet sich nach der Formel:

$$\chi^2 = -\frac{(b - c)^2}{b + c + 1}$$

Die Aussagen der statistischen Untersuchung sollen auf einem Niveau (d.h. mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit) von $\alpha_1 = 0,05$ gemacht werden.

Da die oben genannten Daten jeweils in zwei Tests, und zwar a) Geschlechtsverteilung und b) Krankheitsverteilung benutzt werden, müssen die Einzeltests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha_2 = \frac{\alpha_1}{2} = 0,025$ durchgeführt werden.

Deshalb wird als Schwellenwert der kritische Wert der χ^2 - Verteilung mit 1 Freiheitsgrad für $P = 97,5 \%$ gewählt, d.h. $\chi^2_{1/97,5\%} = 5,02$.

Wenn nun die berechnete Prüfgröße größer ist als der Schwellenwert $\chi^2_{1/2,5\%} = 5,02$, so liegt ein signifikanter Unterschied vor mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5 \%$ ($= 0,05$).

Im folgenden werden nun die einzelnen Werte in die Tabellen übertragen und zu jeder Gruppe die Prüfgröße berechnet.

1. Männliche Leukämiepatienten (n=436)

L \ N	TE	Ø TE	
TE	11	40	51
Ø TE	83	305	385
	94	345	436

$$\chi^2 = \frac{(40 - 83)^2}{40 + 83 + 1} = \frac{1849}{124} = 14,91$$

2. Weibliche Leukämiepatienten (n=316)

L \ N	TE	Ø TE	
TE	12	36	48
Ø TE	72	196	268
	84	232	316

$$\chi^2 = \frac{(36 - 72)^2}{36 + 72 + 1} = \frac{1296}{109} = 11,89$$

3. Akute Leukämien (n=331)

L \ N	TE	Ø TE	
TE	9	36	47
Ø TE	76	208	284
	85	246	331

$$\chi^2 = \frac{(38 - 76)^2}{38 + 76 + 1} = \frac{1444}{115} = 12,56$$

4. Chronisch lymphatische Leukämien (n=221)

L \ N	TE	Ø TE	
TE	3	14	17
Ø TE	37	167	204
	40	181	221

$$\chi^2 = \frac{(14 - 37)^2}{14 + 37 + 1} = \frac{529}{52} = 10,17$$

5. Chronisch myeloische Leukämien (n=200)

L \ N	TE	Ø TE	
TE	11	24	35
Ø TE	46	119	165
	57	143	200

$$\chi^2 = \frac{(24 - 46)^2}{24 + 46 + 1} = \frac{484}{71} = 6,82$$

Zusammenfassend ergibt sich, daß alle errechneten Werte signifikant sind ($\chi^2_{1/2,5} > 5,02$).

F. Zusammenfassung

Von 1966 bis 1976 wurden insgesamt 752 an Leukämie erkrankte Erwachsene (im Alter von 16 bis 85 Jahren) an Hand von archivierten Krankenblättern bzw. stationären Untersuchungen beobachtet. Es wurden in dieser Patientengruppe insgesamt 99 Tonsillektomierte gefunden.

In einer ausgewählten Vergleichsgruppe, die nach dem Prinzip der "individual matched pairs" zusammengestellt wurde, fanden sich 182 tonsillektomierte Erwachsene. Da zur Tonsillektomiehäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland Vergleichszahlen fehlen, mußten amerikanische Zahlen berücksichtigt werden, wo die Tonsillektomiefrequenz in der Durchschnittsbevölkerung durchschnittlich über 35 % liegt.

Ein Ergebnis von 24,2 % in der Vergleichsgruppe meiner eigenen Untersuchung kann daher in einem stark industrialisierten Land wie Nordrhein-Westfalen als repräsentativ angesehen werden.

Die Differenz zwischen 13,2 % Tonsillektomierten bei Leukämiekranken und 24,2 % bei Nicht-Leukämiekranken ist signifikant. (Errechnete Prüfgröße χ^2 mit 14,91 bei männlichen Patienten und 11,8 bei weiblichen Patienten jeweils größer als der Schwellenwert $\chi^2_{1/2,5} = 5,02$).

Es stellt sich damit die Frage, ob zwischen Fehlen und Vorhandensein der Tonsillen einerseits und der Häufigkeit des Auftretens einer Leukämie im Erwachsenenalter andererseits ein Zusammenhang besteht.

Um diese Frage zu klären, wurden einige Einzeluntersuchungen gemacht; so die Frage der Abhängigkeit der Tonsillektomiehäufigkeit vom Alter des Patienten.

Bei den Vergleichspersonen fand sich eine gleichmäßige Abnahme der Tonsillektomiehäufigkeit von 37,7 % bei den 16 bis 25-Jährigen bis 11,5 % bei den 75 bis 85-Jährigen. Bei den Leukämiepatienten war eine nicht so gleichmäßige Abnahme mit einem deutlichen Minimum bei den 55 bis 65-Jährigen zu verzeichnen, wonach die Frage der Altersabhängigkeit auftauchte.

Als zweites wurde nach einer Beziehung zwischen Tonsillektomiehäufigkeit und hämatologischer Diagnose gesucht. Auffallend niedrige Prozentsätze Tonsillektomierter fanden sich bei den Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, nämlich nur 7,7 % gegenüber 14,2 % bei akuter Leukämie und 17,5 % bei chronisch myeloischer Leukämie.

Hier zeigte sich nun nach Berechnung der Testgröße χ^2 , daß die Unterschiede in der Häufigkeit signifikant verschieden voneinander sind, mit anderen Worten, daß eine Beziehung besteht zwischen Tonsillektomiehäufigkeit bei Leukämiepatienten und der Form der Leukämie.

Eine statistische Auswertung der Gruppen

a) männliches und weibliches Geschlecht

b) akute, chronisch lymphatische und chronisch myeloische Leukämien

ergab, daß die Unterschiede der Tonsillektomiehäufigkeit bei Leukämiepatienten (der je-

weiligen Gruppe) verglichen mit derjenigen bei gesunden Vergleichspersonen signifikant sind. (Die folgenden Prüfgrößen wurden errechnet:

1. männliche Leukämiepatienten $\chi^2 = 14,91$
 2. weibliche Leukämiepatienten $\chi^2 = 11,89$
 3. akute Leukämien $\chi^2 = 12,56$
 4. chronisch lymphatische Leukämien $\chi^2 = 10,17$
 5. chronisch myeloische Leukämien $\chi^2 = 6,82$
- Der Schwellenwert $\chi^2_{1/2,5} = 5,02$.)

Es wäre jedoch verfrüht, schon jetzt hieraus irgendwelche Schlußfolgerungen zu ziehen. Man sollte jedoch daran denken, daß ein Zusammenhang zwischen Fehlen und Vorhandensein des Tonsillengewebes einerseits und der Leukämieentstehung andererseits bestehen könnte.

Um einen solchen Zusammenhang noch wahrscheinlicher zu machen, ihn eventuell zu bestätigen, oder - andererseits - zu widerlegen, regen wir an, vergleichbare Studien an anderen Kliniken, in anderen Landschaften und an anderen Bevölkerungsgruppen durchzuführen.

Weiterhin sollte als Langzeit-Studie eine prospektive Untersuchung an einer möglichst großen Anzahl von solchen Menschen vorgenommen werden, die eine Mononucleose durchgemacht haben; dabei wären zwei Kollektive miteinander zu vergleichen: jene Personen, die trotz durchgemachter Mononucleose ihre Tonsillen weiterbehielten und jene, die während oder bald nach der Mononucleose adeno-tonsillektomiert wurden. Unsere hier vorgelegten Zahlen und die vorher von MATZKER u. KLASSEN gewonnenen Ergebnisse lassen erwarten, daß auch unter den Tonsillektomierten, die eine Mononucleose durchgemacht haben, signifikant weniger Leukämien beobachtet werden.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- ANDERSON, R.C.: Familial leukemia report, of
leukemia in 5 siblings, with brief review
of genetic aspects of this disease.
Amer J Dis Child 81 (1951) 313
- BEGEMANN, K.: Leukämien.
In: Klinische Hämatologie, hrsg.
H. Begemann.
Georg Thieme, Stuttgart 1975
- BERNHARD, W., R.A. BONAR, D. BEARD, J.W. BEARD:
Ultrastructure of the viruses of myelobla-
stosis and erythroblastosis isolated from
the plasma of leukemic chickens.
Proc Soc exp Biol 97 (1958) 48
- BURMESTER, B.R.: Transmission of tumor-inducing
avian viruses under natural conditions.
Tex Rep Biol Med 15 (1957) 552
- COURT-BROWN, W.M., R. DOLL: Mortality from
cancer and other causes after radiothera-
py for ankylosing spondylitis.
Brit med J 6212 (1960) 1535
- CUNEO, J.M.: Tonsillectomy and leukemia.
Lancet 1 (1972) 846
- FABER, M.: Die Wirkung chronischer Strahlen-
belastung auf das hämatopoetische System.
In: Deutscher Röntgenkongress 1963, Teil B;
Vorträge aus dem Gebiet der Strahlenbe-
handlung und Strahlenbiologie.
Urban & Schwarzenberg, München 1964
- FALK, P.: Entwicklungsgeschichte, Anatomie,
Mißbildungen, Physiologie und Patho-
physiologie des Rachens.
In: Handbuch der HNO, hrsg. J. Berendes,
R. Link, F. Zöllner.
Georg Thieme, Stuttgart 1963

- FELDMANN, F., J.J. YARVIS: Manifestations of hemolytic phenomena and infectious mononucleosis in a case of lymphatic leukemia.
N Y State J Med 44 (1944) 1693
- FIALKOW, P.J.: Leukemic transformation of engrafted human marrow cells in vivo.
Lancet 7693 (1971) 251
- FIORETTI, A.: Die Gaumenmandel, Darstellung der Biologie und Physiopathologie.
Georg Thieme, Stuttgart 1961
- FREEMAN, A.I., N. LIEBERMAN, J. TIDINGS et al.: Previous tonsillectomy and the incidence of acute leukemia in childhood.
Lancet 1 (1971) 1128
- GALLO, R.C.: RNA dependent DNA polymerase in viruses and cells: views of the current state.
Blood 39 (1972) 117
- GEORGII, A.: Pathogenese der Leukämien.
In: Krebsforschung und Krebsbekämpfung, hrsg. von H.A. Gottron.
Urban & Schwarzenberg, München 1964
- GHOSH, M.L.: Familial leukemia.
Acta haemat 48 (1972) 98
- GÜRKE, M.: Beiträge zur Pathologie der Rachenmandel; über Rezidive der Rachenmandelhyperplasie.
Arch Laryngo Rhino Oto 12 (1907) 278
- GROSS, L.: Viral etiology of mouse leukemia.
Advance Cancer Res 6 (1961) 149
- GROSS, L.: Viral etiology of leukemia.
Blood 8 (1962) 321

- GROSS, L.: The etiology of leukemia; recent developments in the studies of a mouse leukemia virus.
Arch Intern Med 109 (1962) 375
- GROSS, R., H.K. SCHULTEN, J. ZACH: Die Leukosen der Erwachsenen. Eine klinisch-statistische Übersicht anhand von 1200 Fällen.
Der Internist 12 (1968) 476
- GRUNDMANN, E.: Der morphologische Nachweis von zwei Lymphozytensystemen beim Menschen.
Klin Wschr 37 (1959) 941
- GÜTTICH, H.: Erkrankten Tonsillektomierte seltener am Carcinom der oberen Luft- und Speisewege?
HNO-Wegweiser 9 (1960) 47
- GUTENSOHN, N., S.M. FREDERICK, P. LI et al.: Hodgkins' disease, tonsillectomy and family size.
N Engl J Med 22 (1975) 22
- HEATH, C.W. Jr., R.J. HASTERLIK: Leukemia among children in a suburban community.
Amer J Med 34 (1963) 796
- HEATH, C.W. Jr., W.C. MOLONEY: Familial leukemia; five cases of acute leukemia in three generations.
N Engl J Med (1965) 272
- HEHLMANN, R. et al: RNA in human leukemic cells related to the RNA of a mouse leukemia virus.
Proc nat Acad Sci 69 (1972) 435
- HELLMAN, T.: Die Reaktionszentren des lymphatischen Pochenrings.
Verh anat Ges 87 (1939) 132

- HELLMAN, T., G. WHITE: Das Verhalten des lymphatischen Gewebes während eines Immunisierungsprozesses.
Virchow's Arch path Anat 278 (1930) 221
- HEMPELMANN, L.H.: Epidemiologic studies of leukemia in persons exposed to ionizing radiation.
Cancer Res 20 (1960) 18
- HERRMANN, A.: Die Mandelausschälung als Therapie der Monozytenangina.
HNO 11 (1963) 219
- JACKSON, E.W. et al.: Childhood leukemia in California - born twins.
Cancer 23 (1969) 913
- JENSEN, M.K., K. RÖLL: Phenylbutazone and leukemia.
Acta med scand 178 (1965) 505
- JOHANSSON, B., G. KLEIN, W. HENLE, G. HENLE: Epstein-Barr-Virus - associated antibody patterns in malignant lymphoma and leukemia. II. Chronic lymphocytic leukemia and lymphocytic lymphoma.
Int J Cancer 8 (1971) 475
- JOLLY, J.: Sur les organes lympho-épithéliaux.
C R Soc Biol 74 (1913) 540
- KÄHLER, H.J., H. MERKER: Chronic myeloid leukemia after contact with benzene.
Dtsch med Wschr 86 (1961) 1135
- KOLARZ, G., H. PIETSCHMANN: Zur Frage myeloischer familiärer Leukämien.
Wien klin Wschr 84 (1972) 790
- KOLLER, S.: Systematik der statistischen Schlußfehler.
Meth Inform Med 3 (1964) 113

KRIVIT, W., R.H. GOOD: Simultaneous occurrence
of mongolism and leukemia.

J Pediat 65 (1964) 303

LAPIN, B.A.: Untersuchungen über eine eventuelle
Virusätiologie menschlicher Leukämien.

(Versuche an Affen) hrsg. von W. Wartke.

Akademie-Verlag GmbH, Berlin DDR 1972

LENNERT, K.: Blut und blutbildende Organe.

In: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie

und pathologischen Anatomie, hrsg. M. Eder,
P. Gedigk.

Springer, Berlin: Heidelberg: New York 1974

LEVINE, P.H., D.A. STEVENS, P.F. COCCIA et al.:

Infectious mononucleosis prior to acute

leukemia: a possible role for the Epstein-
Barr-Virus.

Cancer 30 (1972) 875

LEWIS, L.B.: Leukemia and ionizing radiation.

Science 125 (1957) 965

LÖLLIGER, H.: Ist die Leukose des Geflügels ein
einheitlicher Krankheitskomplex?

Arch Geflügelk 29 (1965) 219

MACMAHON, B., M.A. LEVY: Prenatal origin of

childhood leukemia; evidence from twins.

N Engl J Med 270 (1964) 1082

MCNEMAR, Q.: Modifizierter Vorzeichentest.

In: L. Sachs, Angewandte Statistik.

Springer, Berlin: Heidelberg: New York 1974

MATZKER, J., R. HERBRAND: Zur Frage eines Zu-
sammenhanges zwischen Hals-Lymphogranulo-

matose und Vorhandensein oder Fehlen
der Gaumentonsillen.

Mschr Ohrenheilk 100 (1966) 6

MATZKER, J., H.P. KLASSEN: Tonsillektomie und

Leukämie im Kindesalter.

Z Laryngol Rhinol Otol 54 (1975) 991

- MATZKER, J., P. SCHMIDT: Zur Frage eines Zusammenhanges zwischen Gaumentonsillen und Karzinom der Luft- und Speisewege.
Z Laryngol 42 (1963) 363
- MUELLER, H.: Zur Frage der Mononucleosis infectiosa und der Tonsillektomie.
Z Laryngol Rhinol Otol 50 (1971) 855
- MURRAY, R. et al.: Leukemia in children exposed to ionizing radiation.
N Engl J Med 261 (1959) 585
- NEUMANN, G.: Die Epidemiologie der Leukämie.
Internist 12 (1968) 470
- NOWELL, P.C., D.A. HUNGERFORD: Chromosome changes in human leukemia and a tentative assessment of their significance.
Am N Y Acad Sci 113 (1964) 654
- OBRECHT, P., H. SCHMITZ, M. WESTERHAUSEN:
Untersuchungen über Antikörper gegen das Epstein-Barr- und Cytomegalievirus bei Hämoblastosen und malignen Tumoren.
Verh Dtsch ges Inn Med 77 (1971) 754
- PREOBRAZENSKIJ, N.A.: Angina und chronische Tonsillitis.
Hippokrates, Stuttgart 1974
- SCHOENEMANN, A.: Zur klinischen Pathologie der adenoiden Rachenmandelhypertrophie.
Z Hals Nas Ohrenheilk 52 (1906) 185
- SCHOENEMANN, A.: Zur Physiologie der normalen und hyperplastischen Tonsillen.
Mschr Ohrenh (1907) 179
- SCHOENEMANN, A.: Zur Physiologie der Tonsillen.
Arch Laryngol Rhinol (1909) 251
- SCHRAMM, G.: Der Informationsgehalt von Nucleinsäuren.
Dtsch med Wschr 89 (1964) 65

- SCHÜRMANN, F.: Ein Beitrag zur Frage der Antikörperbildung in den Tonsillen.
Pract Oto Rhino Laryng 16 (1954) 153
- SCHWARTZ, S.O. et al.: Leukemia cluster in Niles, Ill. Immunologic data on families of leukemic patients and others.
J Am med Ass 186 (1963) 106
- STEVENS, D.A., P.H. LEVINE, S.K. LEE et al.: Concurrent infectious mononucleosis and acute leukemia.
Am J Med 50 (1971) 207
- STEWART, A. et al.: Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero.
Lancet 2 (1965) 447
- STICH, E., H. EHRHARDT: Leukämieerzeugung durch chemische und physikalische Noxen.
In: Handbuch der gesamten Hämatologie, Bd. IV/2, hrsg. von L. Heilmeyer, A. Hittmair.
Urban & Schwarzenberg, München 1965
- STÖBER, M.: Zytomorphologische und zytochemische Blutuntersuchungen beim Rind im Hinblick auf ihre Brauchbarkeit für die Diagnose der lymphatischen Leukose.
Habilitationsschrift, Hannover 1965
- STÜHR, Ph.: Zur Physiologie der Tonsillen.
Biol Zbl 2 (1882) 368
- SUTTON, R.N.P., S.D. MARSTON et al.: Antibodies to Epstein-Barr and other viruses in children with acute lymphoblastic leukemia.
Arch Dis Childhood 49 (1974) 540
- THOMAS, L.D. et al.: Leukemic transformation of engrafted human marrow cells in vivo.
Lancet 1 (1972) 1311

VIANNA, N.J., P. GREENWALD, J.N.P. DAVIES:

Tonsillectomy and Hodkin's disease - the
lymphoid tissue barrier.

Lancet 2 (1971) 431

VIGLIANA, E.C., G. SAITA: Benzene and leukemia.

N Engl J Med 271 (1964) 872

WOODLIFF, H.J., L. DOUGLAN: Acute leukemia

associated with phenylbutazone treatment.

Brit Med J 1 (1964) 744

YANIV, A. et al.: Detection of particles

containing 70 S RNA and reverse trans-
criptase in human leukemic plasma.

Detection of free reverse transcriptase
in the plasma of the same patient.

In: Prognostic factors in Human Acute
Leukemia. Hrsg. von T.M. Fliedner,
D. Hollzer.

Pergamon Press, Oxford 1974

L E B E N S L A U F

Am 7.3.1949 wurde ich als erstes Kind der Eheleute Rolf Arthur und Elfriede Feiertag, geb. Schweizer in Essen geboren.

Von 1955 bis 1956 besuchte ich die Volksschule in Köln. Von 1956 an besuchte ich die Deutsche Schule in Den Haag/ Niederlande, wo ich im November 1966 die Reifeprüfung ablegte. •

Im Sommersemester 1967 und Wintersemester 1967/68 studierte ich an der Universität Innsbruck Sport und Mathematik. Nach einem 3-monatigen Pflegepraktikum im Sommer 1968 an der Innsbrucker Universitätsklinik begann ich im November 1968 die Ausbildung der Krankengymnastik in Tübingen. Im Oktober 1970 bestand ich dort das Staatsexamen.

Das Praktikantenjahr absolvierte ich an der Städtischen Krankenanstalt in Köln-Merheim.

Von Dezember 1971 bis Juni 1972 arbeitete ich als Krankengymnastin im Krankenhaus Porz am Rhein, anschließend bis Oktober 1972 in der Tagesstätte für spastisch gelähmte Kinder in Sürth.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich das Studium der Medizin an der Universität zu Köln. Im August 1974 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Im August 1975 legte ich den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab und bestand im August 1977 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Nach dem Praktischen Jahr im St. Elisabeth Krankenhaus Köln-Hohenlind bestand ich im November 1978 den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Seit Dezember 1975 bin ich mit dem Assessor Dr. iur. Friedhelm Steinberg verheiratet.

